05. 7. 2004

日本国特許庁 JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 2 6 AUG 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application:

2004年 1月29日

出願番号 Application Number:

特願2004-021420

[ST. 10/C]:

[J P 2 0 0 4 - 0 2 1 4 2 0]

出 願 人
Applicant(s):

株式会社クボタ

ret.

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月13日

1)





特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office



【書類名】 特許願

T104006800 【整理番号】

平成16年 1月29日 【提出日】 特許庁長官 殿 【あて先】 C12M 1/00 【国際特許分類】

【発明者】

環境エンジ 茨城県龍ヶ崎市向陽台五丁目6番 株式会社クボタ 【住所又は居所】

ニアリング事業本部バイオセンター内

【氏名】 倉根 隆一郎

【発明者】

茨城県龍ヶ崎市向陽台五丁目6番 株式会社クボタ 環境エンジ 【住所又は居所】

ニアリング事業本部バイオセンター内

江崎 聡 【氏名】

【発明者】

茨城県龍ヶ崎市向陽台五丁目6番 株式会社クボタ 環境エンジ 【住所又は居所】

ニアリング事業本部バイオセンター内

古和田 浩光 【氏名】

【特許出願人】

【識別番号】 000001052

大阪府大阪市浪速区敷津東一丁目2番47号 【住所又は居所】

株式会社クボタ 【氏名又は名称】

【代理人】

【識別番号】 100107308

大阪府大阪市北区豊崎5丁目8番1号 【住所又は居所】

【弁理士】

【氏名又は名称】 北村 修一郎 【電話番号】 06-6374-1221

【ファクシミリ番号】 06-6375-1620

【選任した代理人】

【識別番号】 100114959

大阪府大阪市北区豊崎5丁目8番1号 【住所又は居所】

【弁理士】

【氏名又は名称】 山▲崎▼ 徹也 06-6374-1221 【電話番号】

06-6375-1620 【ファクシミリ番号】

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 049700 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

明細書 1 【物件名】 【物件名】 図面 1 【物件名】 要約書 1



【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

流体流路と、前記流体流路と接続した反応領域とを設けたマイクロ流体デバイスの温度 を調節する温度調節部を設けたマイクロ流体デバイス反応用温度調節器において、

前記温度調節部が、前記マイクロ流体デバイスを載置する伝熱ブロックと、前記伝熱ブロックと接するペルチェ素子と、前記ペルチェ素子と接する加熱吸熱手段とを順に配設してあるマイクロ流体デバイス反応用温度調節器。

【請求項2】

前記加熱吸熱手段と接するヒータを設けてある請求項1に記載のマイクロ流体デバイス 反応用温度調節器。

【請求項3】

反応領域を設けたマイクロ流体デバイスの温度を調節する温度調節部を設けたマイクロ 流体デバイス反応用温度調節器において、

前記マイクロ流体デバイスが、反応液を注入する注入孔と、前記反応液を反応させる反応領域と、前記反応液を排出する排出孔と、前記注入孔と前記反応領域とを連通させる第一流路と、前記反応領域と前記排出孔とを連通させる第二流路とを基板上に付設して構成してあるとき、

前記温度調節部を複数設けて、少なくとも前記第一流路の一部と前記第二流路の一部と を含む領域を冷却自在に構成し、少なくとも前記反応領域を含む領域を加熱或いは冷却自 在に構成してあるマイクロ流体デバイス反応用温度調節器。



【書類名】明細書

【発明の名称】マイクロ流体デバイス反応用温度調節器

【技術分野】

[0001]

本発明は、マイクロ流体デバイスの温度を調節する温度調節部を設けたマイクロ流体デバイス反応用温度調節器に関する。

【背景技術】

[0002]

加熱或いは冷却して対象物(温度調節対象物)の温度を調節するために、ペルチェ効果を有するペルチェ素子を利用することが知られている。

[0003]

ペルチェ効果とは、異種の導体の接触面を通じて電流を流したとき、その接触面で熱量の発熱または吸熱が起きる現象のことであり、このペルチェ効果を利用して加熱或いは冷却効果を生み出す部材をペルチェ素子という。そして、ペルチェ素子は電流の向きを変えると発熱面と吸熱面とが逆転する。ペルチェ素子の基本構造は、通常、電極間に熱電半導体チップを挟む形状を有している。

[0004]

一方、近年、半導体等の微細加工技術を応用して製造されたマイクロ流体デバイスが、 生化学、医療等の分野において使用されている。マイクロ流体デバイスとは、例えば、部 材中に微小な毛細管状の流体流路、或いは、この流路と接続する反応領域としての反応槽 、電気泳動カラム、膜分離機構等の構造が形成された微小分析デバイスのことを示す。そ して、マイクロ流体デバイスは、主にDNA分析デバイス、微小電気泳動デバイス、微小 クロマトグラフィーデバイス、微小センサー等として使用される。

[0005]

上述したDNA分析デバイスとしてDNAチップが知られている。DNAチップ上では DNA断片増幅やハイブリダイゼーション等の反応を行うことが可能となっている。

これら反応をDNAチップ上で行うに際し、DNAチップの温度を調節する必要がある。DNAチップの温度を調節する温度調節装置として、特許文献1には、上述したペルチェ素子を利用したDNA断片増幅装置が記載してある。

[0006]

このDNA断片増幅装置は、温度調節対象物であるDNAチップを載置する伝熱プロックと、ペルチェ素子と、放熱手段であるヒートシンクとを順に配設して構成してある。

このように構成することで、DNAチップを、伝熱ブロックを介してペルチェ素子により効果的に温度調節することが可能となっていた。

[0007]

【特許文献1】特開2002-306154号公報(特許請求の範囲、段落0013 等参照)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

[0008]

ある時点で温度調節対象物が有する温度(現有温度)と目標温度との差がある程度大きいとき、例えば、室温(現有温度)から94℃(目標温度)まで昇温させるような場合、温度調節対象物を目標温度に到達させるのに時間を要するという不都合があった。

[0009]

ここで、特許文献1に記載してあるDNA断片増幅装置に限らず、温度調節対象物を昇温或いは降温する工程を迅速に行うことができれば、温度調節対象物を処理する時間が短縮できるため、好ましい。

[0010]

また、DNA増幅時にDNAチップを加温すると、サンプル注入孔やサンプル排気孔等からサンプルDNAを含んだ反応液が蒸発するため、実験工程の確実な遂行が困難である

出証特2004-3072440



という問題点があった。

[0011]

従って、本発明の目的は、所望の温度に迅速に到達可能で、かつ、反応液の蒸発を防止 可能なマイクロ流体デバイス反応用温度調節器を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

[0012]

(構成1)

上記目的を達成するための本発明に係るマイクロ流体デバイス反応用温度調節器の第1 特徴構成は、

流体流路と、前記流体流路と接続した反応領域とを設けたマイクロ流体デバイスの温度 を調節する温度調節部を設けたマイクロ流体デバイス反応用温度調節器において、前記温 度調節部が、マイクロ流体デバイスを載置する伝熱ブロックと、前記伝熱ブロックと接す るペルチェ素子と、前記ペルチェ素子と接する加熱吸熱手段とを順に配設してある点にあ る。

ここで、加熱吸熱手段は、対象物であるペルチェ素子を加熱、或いは、ペルチェ素子の 熱を吸熱自在に構成可能である。

[0013]

一般に、ペルチェ素子は、p型半導体とn型半導体とを熱的に並列に配置し、電気的に 直列に接続して通電することにより、放熱面と吸熱面とができる。そのため、ペルチェ素 子と接する伝熱ブロックは、例えば、ペルチェ素子の正常駆動により加熱され、或いは、 ペルチェ素子の逆駆動により冷却されるように構成することができる。

[0014]

このとき、ペルチェ素子の正常駆動時には、ペルチェ素子の放熱側と伝熱ブロックとが接するため、伝熱ブロックを介してマイクロ流体デバイスを加熱することができる。さらに、本構成であれば、ペルチェ素子と接する加熱吸熱手段は、ペルチェ素子を加熱するように構成可能であるため、ペルチェ素子を迅速に昇温することができる。

[0015]

つまり、加熱吸熱手段によるペルチェ素子の加熱により、ペルチェ素子の温度とマイクロ流体デバイスの所望の温度との温度差をペルチェ素子単独である場合と比べて迅速に小さくすることができる。そのため、マイクロ流体デバイスを加熱する際の加熱効率が向上することになる。

[0016]

ペルチェ素子の逆駆動時には、ペルチェ素子の吸熱側と伝熱ブロックとが接するため、ペルチェ素子は伝熱ブロックを介してマイクロ流体デバイスを冷却することができる。このとき、本構成であれば、ペルチェ素子と接する加熱吸熱手段は、ペルチェ素子の熱を吸熱するように構成可能である。その結果、ペルチェ素子を迅速に降温することができる。

[0017]

従って、本発明の第1特徴構成に記載のマイクロ流体デバイス反応用温度調節器であれば、ペルチェ素子単独である場合と比べてマイクロ流体デバイスの温度制御を迅速に行うことができる。その結果、マイクロ流体デバイスにおける各種工程の処理時間を大幅に短縮することができる。

[0018]

(構成2)

本発明に係るマイクロ流体デバイス反応用温度調節器の第2特徴構成は、前記加熱吸熱 手段と接するヒータを設けてある点にある。

[0019]

本発明の第2特徴構成に記載のマイクロ流体デバイス反応用温度調節器であれば、加熱 吸熱手段と接するヒータを設けてあるため、ヒータによって容易に加熱吸熱手段の温度を 制御することができる。

[0020]

3/



(構成3)

本発明に係るマイクロ流体デバイス反応用温度調節器の第3特徴構成は、反応領域を設けたマイクロ流体デバイスの温度を調節する温度調節部を設けたマイクロ流体デバイス反応用温度調節器において、前記マイクロ流体デバイスが、反応液を注入する注入孔と、前記反応液を反応させる反応領域と、前記反応液を排出する排出孔と、前記注入孔と前記反応領域とを連通させる第一流路と、前記反応領域と前記排出孔とを連通させる第二流路とを基板上に付設して構成してあるとき、前記温度調節部を複数設けて、少なくとも前記第一流路の一部と前記第二流路の一部とを含む領域を冷却自在に構成し、少なくとも前記反応領域を含む領域を加熱或いは冷却自在に構成してある点にある。

[0021]

このように構成すると、少なくとも1つの温度調節部により反応領域を加熱或いは冷却 自在となり、反応領域では、例えば、ハイブリダイゼーション及びその後の洗浄を実行す るための温度をそれぞれ設定することができる。

そして、第一流路の一部と第二流路の一部とを含んでいる領域を少なくとも1つの温度 調節部により冷却できるため、反応領域の加熱により反応液から発生した水蒸気は、第一 流路或いは第二流路で結露し易くなる。そのため、反応領域に存在する反応液は、マイク 口流体デバイスの外部へと蒸発して散逸し難くなる。

[0022]

従って、本発明の第3特徴構成に記載のマイクロ流体デバイス反応用温度調節器であれば、微量の試薬等のサンプルを扱うマイクロ流体デバイス上での実験において、サンプルの蒸発による散逸を防ぐことができるため、実験工程を確実に遂行できる。

【発明を実施するための最良の形態】

[0023]

以下、本発明のマイクロ流体デバイス反応用温度調節器の実施例を図面に基づいて説明 する。

[0024]

マイクロ流体デバイスは、例えば、部材中に微小な毛細管状の流体流路、或いは、この流路と接続する反応領域としての反応槽等の構造が形成された微小分析デバイスのことであり、DNA分析デバイス、微小電気泳動デバイス、微小クロマトグラフィーデバイス、微小センサー等として使用される。本実施例では、DNA分析デバイスの一種であるDNAチップを例示する。

DNAチップは、検体中の標的核酸とハイブリダイズさせるためのDNAプローブを基板に固定したものを例示するが、これに限られるものではない。

つまり、本発明のマイクロ流体デバイス反応用温度調節器は、DNAチップの温度を調節する温度調節装置として適用することが可能である。

[0025]

図1~2に示したように、マイクロ流体デバイス反応用温度調節器Xは、温度調節対象物であるDNAチップ(マイクロ流体デバイス)31を載置する伝熱ブロック23と、伝熱ブロック23と接するペルチェ素子24と、ペルチェ素子24と接する加熱吸熱手段26とを順に配設して構成してある。

また、加熱吸熱手段26と接するヒータ25を設けて構成してある。

尚、図1では、冷却ファン27及び排気ダクト28を含めた構成を示してある。一方、図2では、後述するように、DNAチップ31において、第一所定部Aを冷却自在に、第二所定部Bを加熱或いは冷却自在に構成するとき、温度調節部を複数設けて第一所定部A及び第二所定部Bがそれぞれ別個の温度調節部32a、32b上に設けられるように構成する場合の要部概略図を示してある。

[0026]

本実施例では、ペルチェ素子24は、例えば、銅にハンダメッキして構成してある電極間に、ビスマス材料で作られた熱電半導体チップを挟んで板状に構成してある。そして、このようにして形成してある板状のペルチェ素子24を、通電自在に構成する。



[0027]

加熱吸熱手段26は、加熱或いは吸熱対象物であるペルチェ素子24を加熱、或いは、ペルチェ素子24の熱を吸熱自在に構成可能であり、例えば、ラテラル伝導に優れたグラファイト等で構成してある。そのため、ヒータ25と接する加熱吸熱手段26は、ヒータ25の熱を効率よくペルチェ素子24に伝熱してペルチェ素子24を加熱することができる。また、ヒータ25が駆動しない場合は、ペルチェ素子24が保持する熱を、加熱吸熱手段26を介して、例えば排気ダクト28側に放熱することによりペルチェ素子24の熱を吸熱することができる。その結果、ペルチェ素子24を迅速に降温することができる。

[0028]

当該ヒータ25は、例えば、セラミックヒータ(熱容量100~150W)等を使用することが可能である。伝熱ブロック23には熱電対29が埋め込んである。

[0029]

DNAチップ31は、図3に示したように、検体中の標的核酸を含んだ反応液を注入する注入孔33と、DNAプローブと検体中の標的核酸とをハイブリダイズさせる反応領域34と、ハイブリダイズ後の反応液(反応済液)を排出する排出孔35と、注入孔33と反応領域34とを連通させる第一流路36、及び、反応領域34と排出孔35とを連通させる第二流路37とを基板38上に付設してある。

[0030]

検体中の標的核酸は、例えば、PCR増幅反応液に含まれる増幅済みの核酸等が該当するが、これに限られるものではない。

[0031]

基板38は、ガラスプレート等の固相担体等が適用できる。他に、固相担体としては、 石英板、シリコンウェファーなどが好ましく例示される。

注入孔33、第一流路36、反応領域34、第二流路37、及び、排出孔35は、微細加工が可能な弾性部材39により区画可能な構成とするのが好ましい。

弾性部材39は、例えば、成形容易性および光学的特性の観点から、ポリジメチルシロキサン(polydimethylsiloxane:PDMS)等が適用可能である。

PDMSは、シリコンエラストマーの一種であり、透明性が極めて高く、光学的特性に優れており、広い波長領域での吸収が小さく、特に、可視光領域での吸収が極めて小さく、蛍光検出にもほとんど影響しないため、PDMSをDNAチップの基板として用いることにより、S/N値を低くできる。更に、鋳型に対する追従性が高く、ナノからミクロンオーダーでの微細加工が容易であり、任意の微細構造に成形しやすいという特性を有している点で、各種光学機器に最適な形に微細加工できるという利点がある。また、PDMSはそれ自体、ガラス、アクリル樹脂などと密着性がよい性質を有しており、微細加工を施されたPDMS部材に平坦なガラス、アクリル樹脂部材を当接させることにより、接着剤等での接着等の接着手段を用いなくとも流路36,37や、チャンバー34を形成することが可能となる。

つまり、本構成のように、注入孔33、第一流路36、反応領域34、第二流路37、及び、排出孔35がナノからミクロンオーダーでの微細加工が可能な弾性部材39により区画可能な構成とすると、DNAチップ31上に、注入孔33、第一流路36、反応領域34a、第二流路37、及び、排出孔35を容易に施工できるため、効率よくDNAチップ31を作製することができる。

[0032]

一般に、ペルチェ素子24は、p型半導体とn型半導体とを熱的に並列に配置し、電気的に直列に接続して通電することにより、放熱面と吸熱面とができる。そのため、ペルチェ素子24と接する伝熱ブロック23は、ペルチェ素子24の正常駆動により加熱され、或いは、ペルチェ素子24の逆駆動により冷却されるように構成することができる。

[0033]

このように構成すると、ペルチェ素子24の正常駆動時には、ペルチェ素子24の放熱 側と伝熱プロック23とが接するため、伝熱プロック23を介してDNAチップ31を加



熱することができる。このとき、セラミックヒータ25を駆動させれば、加熱吸熱手段26はセラミックヒータ25の熱を効率よくペルチェ素子24に伝熱してペルチェ素子24を加熱することができるため、ペルチェ素子24を迅速に昇温することができる。

[0034]

ここで、ペルチェ素子24と温度調節対象物であるDNAチップ31との温度について、室温でマイクロ流体デバイス反応用温度調節器Xを駆動する場合を例示する。

[0035]

[0036]

ここで、ペルチェ素子24に適当な電流を通電して発熱させ、さらに、セラミックヒータ25を発熱させて加熱吸熱手段26を介してペルチェ素子24を加熱すると、ペルチェ素子24の温度とDNAチップ31の所望の温度(94℃)との温度差を、ペルチェ素子24単独である場合と比べて迅速に小さくすることができる。そのため、DNAチップ31を加熱する際の加熱効率が向上することになる。

[0037]

尚、ペルチェ素子24の加熱特性を効率よく発揮できるように、セラッミクヒータ25 の加熱温度を適宜設定することが可能である。

[0038]

従って、本構成のマイクロ流体デバイス反応用温度調節器Xを適用すると、ペルチェ素 子単独である場合と比べてDNAチップ31を迅速に昇温することができるため、各種工 程の処理時間を大幅に短縮することができる。

[0039]

さらに、ペルチェ素子24の逆駆動時には、ペルチェ素子24の吸熱側と伝熱ブロック23とが接するため、ペルチェ素子24は伝熱ブロック23を介してDNAチップ31を冷却することができる。このとき、セラミックヒータ25の駆動を停止すると、ペルチェ素子24が保持する熱を、加熱吸熱手段26を介して例えば排気ダクト28側に放熱することによりペルチェ素子の熱を吸熱することができる。その結果、ペルチェ素子を迅速に降温することができる。このとき、冷却ファン27を用いることにより、放熱効果の向上が期待できる。

[0040]

尚、ペルチェ素子 2 4、伝熱ブロック 2 3 及び加熱吸熱手段 2 6 の材料及び寸法を、ペルチェ素子 2 4 の加熱特性を効率よく発揮できるように適宜設定するのが好ましい。

[0041]

図3に示したように、上述したDNAチップ31は、少なくとも第一流路36の一部と 第二流路37の一部とを含む領域を第一所定部Aとし、少なくとも反応領域34を含む領域を第二所定部Bとし、第一所定部Aを冷却自在に、第二所定部Bを加熱或いは冷却自在 に構成することが可能である。

[0042]

例えば、第一所定部Aは、注入孔33から第一流路36の途中まで、及び、第二流路37の途中から排出孔35までを含んだ領域とし、さらに、第二所定部Bは、反応領域34を含んだ領域とする。ここで、図3に示したように、反応領域34を2つのチャンバー(第1チャンバー34a及び第2チャンバー34b)とすることが可能である。このとき、例えば、第1チャンバー34aでハイブリダイズを行い、第2チャンバー34bで試薬等の溶液を一時貯溜する、或いは、一時貯溜した試薬等の溶液を攪拌する等、それぞれのチャンバーで別々の機能を持たせることが可能となる。



[0043]

第一所定部A及び第二所定部Bは、図2~3に示したように、それぞれ別個の温度調節部32a、32b上に設けられるように構成する。例えば、第一所定部Aは、温度調節部32a(伝熱ブロック23'、ペルチェ素子24'、加熱吸熱手段26')で温度調節し、第二所定部Bは、温度調節部32b(伝熱ブロック23、ペルチェ素子24、セラミックヒータ25、加熱吸熱手段26で温度調節するように構成する(図2参照)。温度調節部32aでは、必要に応じてセラミックヒータ25を付加することが可能である。また、第一所定部Aと第二所定部Bとは、それぞれ、伝熱ブロックとペルチェ素子とで構成するようにしてもよい。

そして、第一所定部A及び第二所定部Bがお互いの温度調節の影響を受けるのを防止するため断熱材 40 を設け、さらに、DNAチップ 31 の第一所定部A及び第二所定部Bをそれぞれ温度調節部 32 a、32 b上に正確に位置付けるため、位置決めピン 44 及びホルダー 45 を設けるのが好ましい。

[0044]

第二所定部Bを加熱或いは冷却自在としているため、反応領域34を含んでいる第二所定部Bでは、ハイブリダイゼーション及びその後の洗浄を実行するための温度設定をすることができる。

そして、第一流路36及び第二流路37の一部を含んでいる第一所定部Aを冷却することができるため、例えば、反応領域34の加熱により試薬等から発生した水蒸気は、第一流路36或いは第二流路37で結露し易くなる。そのため、反応領域34に存在する試薬等は、DNAチップ31の外部へと蒸発して散逸し難くなる。

従って、反応領域34内のサンプルが減少し難くなり、微量のサンプルを扱うDNAチップ31上での実験を確実に遂行することが可能となる。

[0045]

尚、一枚のDNAチップ31上に、第一所定部A及び第二所定部Bをそれぞれ複数設ける構成とすることが可能である。

【図面の簡単な説明】

[0046]

- 【図1】本発明のマイクロ流体デバイス反応用温度調節器の概略図
- 【図2】複数の温度調節部を設けたマイクロ流体デバイス反応用温度調節器の概略図
- 【図3】マイクロ流体デバイス(DNAチップ)の概略図

【符号の説明】

[0047]

2 3	伝熱ブロック
2 4	ペルチェ素子
2 6	加熱吸熱手段
3 1	DNAチップ
	-1-4- Jr

3 8 基板

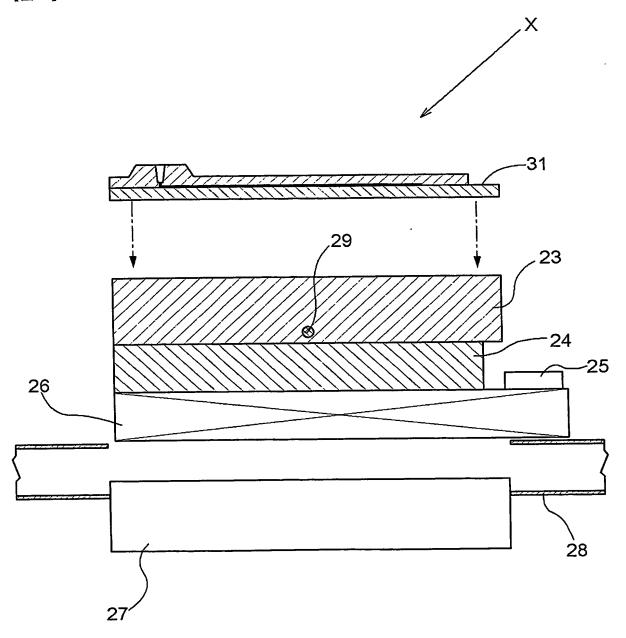
 A
 第一所定部

 B
 第二所定部

Xマイクロ流体デバイス反応用温度調節器



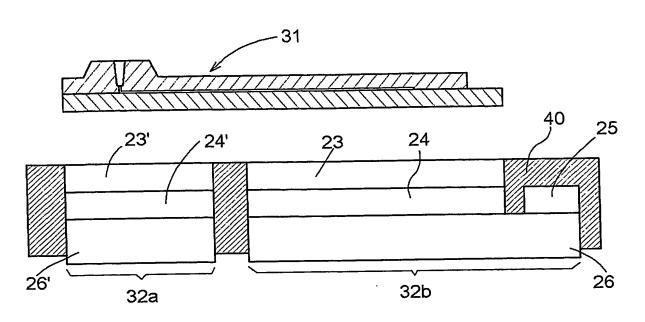
【書類名】図面 【図1】



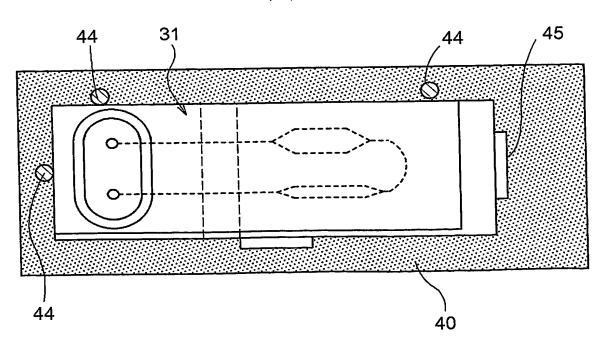


【図2】



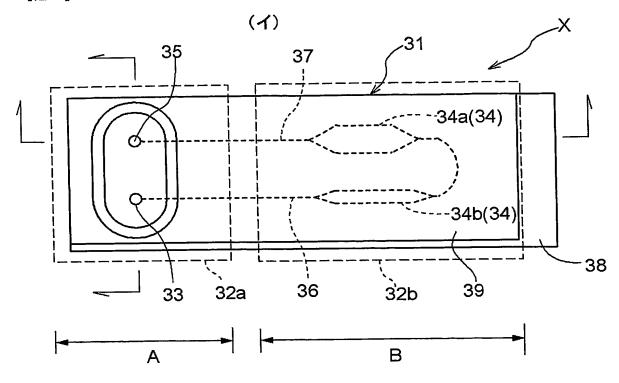


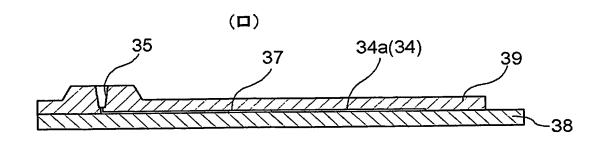


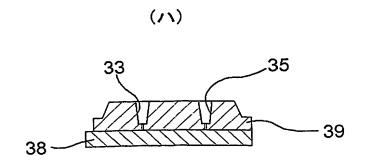




【図3】









【書類名】要約書

【要約】

【課題】 所望の温度に迅速に到達可能で、かつ、反応液の蒸発を防止可能なマイクロ流体デバイス反応用温度調節器を提供する。

【解決手段】 マイクロ流体デバイス反応用温度調節器は、マイクロ流体デバイスの一例であるDNAチップ31の温度を調節すべく、DNAチップ31を載置する伝熱ブロック23と、伝熱ブロック23と接するペルチェ素子24と接する加熱吸熱手段26とを順に配設し、さらに、温度調節部を複数設けてDNAチップ31の第一所定部を冷却自在に、第二所定部を加熱或いは冷却自在に構成してある。

【選択図】 図1



特願2004-021420

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000001052]

1. 変更年月日 [変更理由] 2001年10月11日

住所変更

住 所

大阪府大阪市浪速区敷津東一丁目2番47号

株式会社クボタ 氏 名